

PCT/JP 03/11806

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

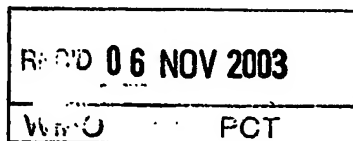
17.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 0 月 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 2 8 8 6 4 0
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 2 8 8 6 4 0]



出 願 人
Applicant(s): 住化ファインケム株式会社

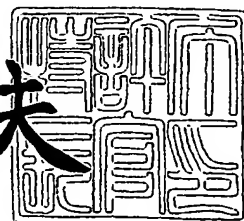
BEST AVAILABLE COPY

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 0 月 2 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 SFA-14-002

【提出日】 平成14年10月 1日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D405/12

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

【氏名】 山▲崎▼ 茂弥

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内

【氏名】 吉川 太一

【特許出願人】

【識別番号】 592120519

【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代表者名】 後藤 宗久

【電話番号】 06-6473-8051

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 097985

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】 塩酸パロキセチン水和物の製法****【特許請求の範囲】**

【請求項1】 (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水存在下に結晶を析出させることを特徴とする塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項2】 (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応に使用した水を除去することなく結晶を析出させる請求項1に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項3】 (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4 - メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応液からそのまま結晶を析出させる請求項1または2に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項4】 (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 -

フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを芳香族炭化水素系有機溶媒中、塩酸を加えて反応させる請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項 5】 芳香族炭化水素系有機溶媒がトルエンである請求項 4 に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項 6】 (3 S, 4 R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを水単独の溶媒中で塩化水素と反応させる請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項 7】 (3 S, 4 R) - 1 - tert-ブトキシカルボニル - 4 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4-メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジンを塩酸と反応させる請求項 1 ～ 3 または 6 のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物。

【請求項 9】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物と、医薬上許容される担体とを含有してなる、アルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニ

一、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

塩酸パロキセチン水和物 [(−) − (3 S, 4 R) − 4 − (4 − フルオロフェニル) − 3 − [(3, 4 − メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン − 塩酸塩 1/2 水和物、 (−) − (3 S, 4 R) − 4 − (4 − f l u o r o p h e n y l) − 3 − [(3, 4 − m e t h y l e n e d i o x y) p h e n o x y m e t h y l] p i p e r i d i n e m o n o h y d r o c h l o r i d e h e m i h y d r a t e] はアルコール症、不安症、うつ病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための抗うつ剤として世界的に知られている。本発明はかかる塩酸パロキセチン水和物を製造する新規な方法に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

従来から塩酸パロキセチン水和物を製造するにあたり、種々の方法が公知の文献に記載されているが [(3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3, 4-メチレンジオキシ)フェノキシメチル] ピペリジン (以下、「BOC保護パロキセチン」と略称する) を出発原料とする製法は知られていない。BOC保護パロキセチンを原料とする塩酸パロキセチンの製法については、イソプロパノール中塩化水素と反応させる方法がある (下記特許文献1、特に第30欄第15行~第31欄25行、および特許文献2を参照) が、無水の条件で反応をさせ、また結晶析出させており、得られるものは塩酸パロキセチン無水物である。一方、この無水物を結晶変換させて塩酸パロキセチン水和物とすることは公知の文献に記載されている (下記特許文献3、特に第6欄第14~16行、第14~15欄実施例8および特許文献4、または非特許文献1、特に第139頁右欄「Interconversion of Forms I and II」を参照) が、圧力をかけるとか、種晶の存在の下に湿度の高い環境下での結晶変換である。

【0003】

したがって従前BOC保護パロキセチンから無水物を經由することなく直接に塩酸パロキセチン水和物が得られることは記載も示唆も全くなかった。

【0004】

【従来技術】

従来BOC保護パロキセチンを原料とする塩酸パロキセチンの製法については、イソプロパノール中で塩化水素と反応させる方法があるが、生成物は塩酸パロキセチン無水物である（下記特許文献1および2を参照）。一方、この無水物を結晶変換させて塩酸パロキセチン水和物とすることは公知の文献に記載されているが、この方法は圧力をかけるとか、種晶の存在のもと、湿度の高い環境下での結晶変換である（下記特許文献3もしくは4、または非特許文献1を参照）。

【0005】

【非特許文献1】

インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス (International Journal of Pharmaceutics),
42 (1988), 135-143

【特許文献1】

特開平10-291975号公報

【特許文献2】

EP 0 8 1 2 8 2 7 A 1 号公報

【特許文献 3】

特公平 6 — 4 7 5 8 7 号公報

【特許文献 4】

EP 2 2 3 4 0 3 B 1 号公報

【0 0 0 6】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは B O C 保護パロキセチンを用いて塩酸パロキセチン水和物を直接に製造する方法を検討した結果、B O C 保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水存在下に結晶を析出させれば効率的に塩酸パロキセチン水和物が得られることを見出し本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は；

(1) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、水存在下に結晶を析出させることを特徴とする塩酸パロキセチン水和物の製法、

(2) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応に使用した水を除去することなく結晶を析出させる (1) に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(3) BOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させた後、当該反応液からそのまま結晶を析出させる (1) または (2) に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(4) BOC保護パロキセチンを芳香族炭化水素系有機溶媒中、塩酸を加えて反応させる (1) ～ (3) のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(5) 芳香族炭化水素系有機溶媒がトルエンである (3) に記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(6) BOC保護パロキセチンを水単独の溶媒中で塩化水素と反応させる (1)

～ (3) のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(7) BOC保護パロキセチンを塩酸と反応させる (1) ～ (3) または (6) のいずれかに記載の塩酸パロキセチン水和物の製法、

(8) 上記 (1) ～ (7) のいずれかに記載の製法により製造された塩酸パロキセチン水和物、または

(9) 上記 (1) ～ (7) のいずれかに記載のアルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬組成物である。

【発明の実施の形態】

【0008】

本発明では、先ずBOC保護パロキセチンを水存在下に塩化水素と反応させ、BOC保護パロキセチンの1位の保護基tert-ブトキシカルボニル (BOC) を脱保護 (脱BOC) する。ここでBOC保護パロキセチンは結晶状態、無結晶状態の固体状態で供給されても良く、また固体状態になっていない油状などの状態で供給されても良い。精製されたものが好ましいが、未精製のものでもよい

。また溶液、または懸濁液の状態で供給されても良い。精製された白色ないし脱色された結晶状態のものが特に好ましい。より純度の高い塩酸パロキセチン水和物を与えるからである。

【0009】

塩化水素は通常、塩化水素の水溶液である塩酸として、塩化水素を反応溶媒等の溶媒に溶解したものとして、または塩化水素ガスとして供給される。塩化水素の量は通常BOC保護パロキセチン1モルに対して1モル以上あれば十分であるが、通常1～10モルの割合である。

水は塩酸として塩化水素と共に供給されても良いし、また塩化水素とは別に供給されても良い。この水は下記のように反応溶媒ともなる。水の使用量は特に限定はないが、BOC保護パロキセチン100重量部に対して1重量部以上あれば十分である。後述するように溶媒量であってもよく、通常2000重量部以下ある。

【0010】

BOC保護パロキセチンと塩化水素との反応は溶媒中で実施する。当該溶媒は水-有機溶媒の混合溶媒または水である。溶媒における水は一部または全部が塩酸として供給されてもよい。水-有機溶媒における水、有機溶媒溶媒の割合は特に限定がなく、水が1%程度の低割合になっても差し支えない。有機溶媒はBOC保護パロキセチン、塩化水素を溶解するが、これらのいずれとも反応しない限

り、特に限定はなく、低級アルコール（メタノール、2-プロパノール等）等の水と混和する極性溶媒であっても良く、水と混和し難い芳香族炭化水素等の無極性溶媒であっても良い。工業的によく使用される観点から、水単独または水の存在する芳香族炭化水素系溶媒（代表例、トルエン）が好ましい。当該有機溶媒は一種ないし複数からなっても良い。

【0011】

BOC保護パロキセチンの溶媒に対する溶媒の割合は、特に限定されないが、通常BOC保護パロキセチン1重量部に対して2～20重量部程度である。

【0012】

反応は、BOC保護パロキセチンと塩化水素とを水または有機溶媒-水溶媒中で混合攪拌する方法、BOC保護パロキセチン溶液に塩化水素ガスを導入攪拌する方法等、BOC保護パロキセチンと塩化水素とが接触して脱BOC反応できる限り如何なる手段でも良い。

【0013】

反応温度は通常常温から100℃程度あるが、このましくは50～80℃ある。

この反応により BOC 保護パロキセチンの 1 位の保護基 *tert*-ブトキシカルボニル (BOC) が脱保護されると同時に脱保護生成物であるパロキセチンの塩酸塩化が生じ、塩酸パロキセチンが生成する。

【0014】

本発明では、次いで、この塩酸パロキセチンを水存在下に結晶析出させて塩酸パロキセチン水和物を生成させる。この結晶析出の具体的方法としては、主として前記脱保護反応で生成した塩酸パロキセチンと脱保護反応溶媒（水または水-有機溶媒）とからなる反応液をそのまま放置し、あるいは 30℃ 以下、更には 25℃ 程度に、更に好ましくは 5℃ に冷却し、結晶析出させることがあげられる。この際、結晶析出させる前に活性炭等で反応液を精製することもできる。この際の水は結晶析出溶媒中に 5% 以上存在させることが通常であり、脱 BOC 反応の溶媒が水-有機溶媒の時は、更に水または一種または複数種の有機溶媒を加えることも可能である。このとき、有機溶媒は結晶析出に妨げとならない限り、脱 BOC 反応溶媒と異なるものであっても良い。また結晶析出溶媒は水単独でも良い。

【0015】

また結晶析出の他の具体的方法としては、脱 BOC 反応における主たる溶媒をトルエン等の有機系無極性溶媒にした場合、脱 BOC 反応終了後に得られた反応液に水を加えて混合し、有機溶媒層を分離した残りの含水溶液から結晶析出させることがあげられる。このときも結晶析出させる前に活性炭等で当該含水溶液を

精製することができる。脱BOC反応における反応溶媒が、水が存在するトルエン等芳香族炭化水素である場合に、反応後に水を加えるとトルエン等の有機溶媒層である上層と、中間層（水層）、下層（オイル層）の三層に分かれることがある。この下層も水を含んでいると判断される。結晶析出にあたっては、下層（オイル層）のみを分離し、これに2-プロパノール等炭素数1～5の低級アルコールを加えてから結晶を析出させることもあるが、得量増加の観点から見ると、中間層（水層）と下層とを合せて分離し、これらの二層に2-プロパノール等炭素数1～5の低級アルコールを加えて、中間層、下層を一層とした後、当該一層から結晶を析出させるのが好ましい。いずれの場合においても、低級アルコールを加えた後に、通常は活性炭等を添加し結晶析出層を精製し、50～85℃程度に加温ないし加熱し塩酸パロキセチンを完全に溶解した後、活性炭等を濾過除去し、このようにして得た溶液を30℃以下、更には25℃程度に、更に好ましくは5℃以下に冷却して結晶析出をさせる。

【0016】

本発明では通常、このようにして結晶析出させて得た塩酸パロキセチン水和物を濾過等慣用の方法で分離し、水洗し、乾燥する。

塩酸パロキセチン水和物は水または水の存在する有機溶媒からなる、加温ないし加熱した溶液を冷却して結晶析出させると、その結晶は通常ピンクに着色するという傾向にあることを本発明者らは見つけているが、本発明により結晶析出される塩酸パロキセチン水和物はそのような問題がない。

【0017】

本発明の製法により得られた塩酸パロキセチン水和物はアルコール症、不安症、鬱病、脅迫障害、パニック障害、慢性痛、肥満症、老年痴呆症、片頭痛、大食、食欲不振、社会恐怖症、月経前緊張症候群、青年期性鬱病、トリコチロマニー、気分変調および物質乱用からなる群より選択される障害を治療および／または予防するための医薬として供せられる。

【0018】

【実施例】

次に本発明を実施例に基づいて更に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0019】

実施例 1

窒素気流下、粗 (一) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3, 4-メチレンジオキシ) フェノキシメチル] ピペリジン 7.04 g (16.39 ミリモル) を含むトルエン溶液 38.11 g に 35% 塩酸水 4.27 g (塩化水素換算 41.01 ミリモル) を

加え、68～70℃にて脱tert-ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反応の終了を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で確認した。次に水40 mLを加え、70℃で分液（三層）して、上層（トルエン層）を除く、中間層（水層）と下層（オイル層）を得た。この中間層。下層の二層に2-プロパノール10.0 gを加え、一層とした。更に活性炭0.33 gを添加し、62～67℃で15分間攪拌した後、活性炭を濾過した。5℃まで冷却する過程で、28℃で結晶が析出した。38～40℃で30分間攪拌し、氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、2-プロパノール1.0 g、水4.0 gからなる溶液で洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、塩酸パロキセチン水和物結晶5.10 g（収率85.0%）を得た。目的物であることをヌジョール赤外線吸収（IR）スペクトルと標品とX線粉末回折図（XRD）で確認した。また、水分は2.70%であった（理論水分量2.40%）。

【0020】

実施例 2

窒素気流下、粗（一）－（3S, 4R）－1-tert-ブトキシカルボニル－4－（4-フルオロフェニル）－3－〔（3, 4-メチレンジオキシ）フェノキシメチル〕ピペリジン9.67 g（22.52ミリモル）を含むトルエン溶液62.77 gに35%塩酸水5.86 g（塩化水素換算56.30ミリモル）を加え、70～73℃にて脱tert-ブトキシカルボニル化反応を2時間行い、反応の終了を高速液体クロマトグラフィ（HPLC）で確認した。次に水35 mLを加え、70℃で分液（三層）して、上層（トルエン層）及び中間層（水層）を除いて、下層（オイル層）を得た。この下層に2-プロパノール67.69 gを加え、更に活性炭1.08 gを添加し、81℃で15分間攪拌した後、活性炭

を濾過し、予め温めておいた 2-プロパノール 4.74 g で洗浄した。5℃まで冷却する過程で、30℃で結晶が析出した。25～30℃で30分間攪拌し、氷冷下 3～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、2-プロパノール 19.41 g で洗浄して得られた湿晶を 60℃で減圧乾燥し、塩酸パロキセチン・塩酸塩水和物結晶 4.68 g (収率 55.5%) を得た。目的物であることをヌジオール赤外線吸収 (IR) スペクトルと標品と X 線粉末回折図 (XRD) で確認した。また、水分は 2.42% であった (理論水分量 2.40%)。

【0021】

実施例 3

1) 粗 (一) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル] ピペリジンの精製

粗 (一) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3,4-メチレンジオキシフェニル)オキシメチル] ピペリジン 71.50 g (166.5 ミリモル) に 2-プロパノール 214 mL を加え、58℃まで昇温し、溶解したところで活性炭 0.70 g を添加し、更に昇温して還流下 10 分間攪拌した。

同温で活性炭を濾過し、2-プロパノール 36 mL で洗浄し、2℃まで冷却した。氷冷下 2～8℃に 2 時間 20 分攪拌放置した後、同温で濾過し、2-プロパ

ノール 36 mL で洗浄して結晶を得た。この結晶を 50℃ で減圧乾燥し、精 (一) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3, 4-メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン 60.83 g (収率 85.1%) を得た。

【0022】

2) 塩酸パロキセチン水和物の製造

次に窒素気流下、精 (一) - (3S, 4R) - 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(4-フルオロフェニル)-3-[(3, 4-メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン 5.87 g (13.67 ミリモル) をトルエン 34 mL に溶解し、35% 塩酸水 7.12 g (68.36 ミリモル) を滴下し、67~72℃ で脱BOC反応を7時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。

その後、そのまま冷却し、21~25℃、30分攪拌放置して結晶を十分に析出させた後、結晶を同温で濾過し、トルエン 6.8 mL で洗浄して塩酸パロキセチン水和物の結晶 4.85 g (94.7%) を得た。このものが目的のものであることはヌジョールIRスペクトルとXRDで確認した。また、水分は2.69%であった(理論水分量 2.40%)。

【0023】

【実施例 4】

窒素気流下、精（一）－（3 S, 4 R）－1－tert－ブトキシカルボニル－4－（4－フルオロフェニル）－3－〔（3, 4－メチレンジオキシフェニル）オキシメチル〕ピペリジン 5.87 g（13.67ミリモル）を水 27.0 mL に懸濁し、35%塩酸水 7.12 g（68.36ミリモル）を滴下し、還流下で脱BOC反応を1時間行い、反応の終了をHPLCで確認した。

反応終了後、得られた反応液を5℃まで冷却した。冷却する過程で、58℃で結晶が析出した。氷冷下2～5℃、30分間保持した後、同温で濾過し、水 5.87 g で洗浄して得られた湿晶を60℃で減圧乾燥し、塩酸パロキセチン水和物結晶 4.90 g（収率95.7%）を得た。水分は2.53%であった（理論水分量2.40%）。

【0024】

【発明の効果】

本発明によりBOC保護パロキセチンから塩酸パロキセチン水和物が首尾良く得られる。

【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 (一) - (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4 - メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジンを出発原料として効率的に塩酸パロキセチン水和物を製造する。

【解決手段】 (一) - (3 S, 4 R) - 1 - t e r t - ブトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3, 4 - メチレンジオキシフェニル) オキシメチル] ピペリジン在水存在下に塩化水素と反応させた後、水存在下に結晶を析出させて塩酸パロキセチン水和物の製造する。

【選択図】 なし。

特願 2002-288640

出願人履歴情報

識別番号

[592120519]

1. 変更年月日

1992年 6月 4日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏 名

住化ファインケム株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.